Aus der medizinischen Poliklinik in Freiburg i. B.
(Direktor: Prof. Morawitz)

Experimentelle Untersuchungen über die Sauerstoffversorgung bei Anämien.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Albert Ludwigs-Universität

zu Freiburg i. B.

vorgelegt von

Richard Bieling

ACAD. LUDOVIC. BIBL.

Verlagsbuchhandlung von Julius Springer in Berlin

Dekan: Geh. Rat Prof. Dr. Axenfeld

Referent: Prof. Morawitz

Druck von Oscar Brandstetter in Leipzig

Unsere Anschauungen von der Regulation der Atmung haben sich in den letzten Jahren verschoben. Sie gehen aus von der bereits von Pflüger vertretenen Ansicht, daß die Steuerung der Atmung eine Funktion der Blutgase sei. Aber es waren doch erst die Arbeiten von Zuntz und seinen Schülern sowie von Haldane und seinen Mitarbeitern, die den erwähnten Mechanismus näher erforschten. Dabei kam Haldane nach Versuchen mit verschiedenem Kohlensäure- und Sauerstoffgehalt der Inspirationsluft zu der Überzeugung, daß es allein die Kohlensäure sei, die für die Atemregulation in Betracht komme. Diese Ansicht ist für das normale Tier wohl ohne weiteres zuzugeben. Unvereinbar hiermit mußten jedoch die Untersuchungsergebnisse bei Dyspnoe infolge Sauerstoffmangels erscheinen; hier findet sich nämlich statt der zu erwartenden Vermehrung eine Verminderung der Kohlensäurespannung im Blute. Die Autoren bildeten deshalb die Hilfshypothese, daß Sauerstoffmangel des Blutes die Reizschwelle des Atemzentrums für Kohlensäure herabsetzt, so daß bereits bei geringerem Kohlensäuregehalt eine Reizung des Zentrums erfolgt und eine größere Menge von Kohlensäure ausgeschieden wird. Demgegenüber hatten aber bereits Pflüger, Geppert[1]) und Zuntz und Löwy[2]) die Meinung geäußert, daß diese Erscheinung mit dem Auftreten anderer Säuren im Blute zusammenhänge. Diese sollten bei Sauerstoffmangel durch mangelnde Oxydation entstehen und im gleichen Sinne wie die sonst allein die Säurewirkung ausübende Kohlensäure tätig

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. **1881**, 375.

[2]) Arch. f. d. ges. Physiol. **42**, 281, 1888; Centralbl. f. d. med. Wiss. **58**, Nr. 45, 1894.

sein. Gestützt wurde diese Auffassung durch die bekannten Arbeiten Walters[1]), der an säurevergifteten Kaninchen eine der Vergiftung parallelgehende Atemfrequenzsteigerung beschrieben hatte. Auch Lehmann[2]) hatte Ähnliches durch intravenöse Einverleibung von Salzsäure erreicht, und schließlich hat dann in neuerer Zeit Winterstein[3]) auch etwaige, durch die starke Säure ausgetriebene Kohlensäure als Reizmittel ausgeschaltet und diesen Ergebnissen gleichsinnige Erfahrungen gesammelt. Er arbeitete an apnoischen, mit carbonatfreier Ringer-Lösung durchspülten Embryonen. Eine Reizung des Atemzentrums erfolgte bei jeder Säuerung der Durchspülungsflüssigkeit. H-Ionen sind also der wirksame Reiz, und die Art der Säuren ist ohne wesentliche Bedeutung. Auch Haldane und seine Mitarbeiter vertreten jetzt diese Anschauung, wie aus der zusammenfassenden Arbeit von Douglas[4]) hervorgeht.

Wenn diese Anschauungen richtig sind, so wird der Beginn des Sauerstoffmangels sich keineswegs sofort in einer Vermehrung der Gesamtsäuremenge des Blutes und einer dadurch verursachten Dyspnoe zeigen. Vielmehr werden die beim intermediären Abbau entstehenden Säuren, die infolge des Sauerstoffmangels nicht weiter oxydiert werden können (Hoppe-Seyler, Minkowski), bis zu einem gewissen Grade die schwächere Kohlensäure austreiben und sich an ihre Stelle setzen können. Demnach muß die Kohlensäuremenge des Blutes heruntergehen, ohne daß zugleich die Gesamtsäuremenge im Blute vermehrt zu sein braucht und Dyspnoe eintritt. Diese Verhältnisse wurden klargelegt durch eine große Reihe von in ihren Resultaten wesentlich übereinstimmenden Arbeiten von Haldane und Priestley, Hill und Flack, Haldane und Poulton[5]) usw. (s. unten). Dieser in der Ruhe kompensierte Zustand kann jedoch schon bei leichter Arbeit und Bewegung oder auch weiterer Einwirkung oder Verstärkung des Sauerstoffmangels in den

---

[1]) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **7**, 148, 1877.

[2]) Lehmann, Arch. f. d. ges. Physiol. **42**, 284, 1888.

[3]) Winterstein, ebenda **138**, 167, 1910.

[4]) Douglas, Ergebn. d. Physiol. **14**, 338, 1914.

[5]) Die Arbeiten der englischen Autoren sind bei Douglas zitiert und eingehend besprochen.

dekompensierten Zustand mit vermehrter Säuremenge im Blut, also mit Dyspnoe übergehen. (Das Wort „Dyspnoe“ gebrauche ich stets in dem Sinne objektiv erschwerter Atmung.) Experimentell können diese Vorgänge sowohl durch Einschränkung des Sauerstoffgehaltes der Inspirationsluft, als auch durch Einverleiben von körperfremden Säuren hervorgerufen werden. Eine reine Anreicherung von Kohlensäure ohne gleichzeitiges Auftreten abnormer Säuren jedoch wird im Experiment nur zu erreichen sein, wenn man entweder eine CO_2-reiche Gasmischung atmen läßt oder bei völlig ausreichender Sauerstoffversorgung die Verbrennung von körpereigenen Substanzen, etwa durch Arbeit, anregt. Sobald aber diese Arbeit exzessiv wird, d. h. sobald die Sauerstoffversorgung zur Verbrennung nicht mehr ausreicht, muß auch hier ein Sinken der Kohlensäurespannung im Blute eintreten. In dieser Richtung ausgeführte Versuche der oben angeführten englischen Autoren sowie von Porges, Leimdörfer und Markovici[1]) bestätigten diese Forderungen[2]). Es muß demnach stets eine Verminderung der Kohlensäurespannung des Blutes das erste Zeichen des beginnenden Sauerstoffmangels sein. Wir haben also in der Bestimmung der Kohlensäurespannung in der Alveolarluft oder des Kohlensäurebindungsvermögens im arteriellen Blute ein wichtiges Hilfsmittel zur Erkennung einer abnormen Säurebildung im Organismus, die ihrerseits wiederum Ausdruck von Sauerstoffmangel sein kann.

Von diesem so festgelegten Standpunkte aus ist es möglich, an die Frage heranzugehen, ob bei Anämien sich eine Störung der Sauerstoffversorgung des Körpers in dem Auftreten von abnormen Säuren und in der Verminde-

---

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. **73**, 1911.

[2]) So fanden Haldane und Priestley nach leichter Arbeit den Gehalt der Alveolarluft an Kohlensäure in Prozent einer Atmosphäre ausgedrückt bei sich auf 6,05% erhöht gegenüber 5,70% normal und 6,98% gegenüber 6,39% normal. Bei übermäßiger Arbeit jedoch sinkt die Kohlensäurespannung der Alveolarluft kurze Zeit nach der Arbeit unter die Norm herab, dann, wenn der sofort nach der Arbeit vorhandene Kohlensäureüberschuß durch die Atemzentrumsreizung entfernt und durch die abnormen Säuren ausgetrieben ist. Übereinstimmende Resultate berichten Hill und Flack, Haldane und Douglas, Porges.

rung des Kohlensäurebindungsvermögens im Blute bemerkbar macht.

Die hierhergehörigen älteren Autoren untersuchten mittels Titration die Blutalkalescenz und kamen dabei zu verschiedenen Resultaten. Kraus[1]), der an künstlich anämisierten Tieren arbeitete, fand die Alkalescenz herabgesetzt und glaubte diese Erscheinung in Übereinstimmung mit Resultaten von Hans Meyer[2]) auf den kontinuierlichen Zerfall von Erythrocyten zurückführen zu müssen. Daneben war eine größere Zahl von Untersuchungen über Blutalkalescenz bei menschlichen Anämien ausgeführt worden. Aber alle diese Angaben sind, wie sie mit verschiedenen Methoden gewonnen wurden, auch in ihren Resultaten häufig recht differierend. Denn während Gräber[3]), Peiper[4]), Kraus[5]), W. H. Rumpf[6]), Drouin[7]), Löwy[8]) und Strauß[9]) bei der Chlorose eine normale oder nur leicht verminderte Blutalkalescenz fanden, werden auch gegenteilige Angaben gemacht [v. Jaksch[10]), De Renzi[11]), v. Moraczewska[12]), Waldvogel[13])]. Ebenso hat die Mehrzahl bei perniziöser Anämie und Leukämie die Blutalkalescenz vermindert gefunden [v. Jaksch, Peiper, Kraus, Rumpf, v. Limbeck[14]), Strauß, v. Moraczewska, Brandenburg[15])], während umgekehrt von Strauß und Löwy eine Erhöhung mitgeteilt wird.

Entschieden überholt werden diese älteren Arbeiten durch Beobachtungen mit den neueren Methoden, wie sie von Haldane und Priestley sowie Plesch angegeben wurden. Diese gehen davon aus, daß eine durch Sauerstoffmangel entstehende Säuerung des Blutes mit Kohlensäureschwund einhergehen muß. Indem sie also die Kohlensäurespannung der Alveolarluft bestimmen, die der des Blutes parallel geht, finden sie hierin einen Indicator und ein Maß für das Vorhandensein und die Menge der uns allein interessierenden abnormen Abbauprodukte im Blut.

---

[1]) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **26**, 186, 1890.

[2]) Ebenda **17**, 304.

[3]) Klinische Diagnostik der Blutkrankheiten. Leipzig 1888.

[4]) Virchows Archiv **116**, 337, 1889.

[5]) Alkalescenz des Blutes bei Krankheiten. Prager Zeitschr. f. Heilkunde **10**, 106, 1890.

[6]) Centralbl. f. inn. Med. **1891**, 141.

[7]) Hémoalkalimetrie. Paris 1892. S. 83.

[8]) Centralbl. d. med. Wiss. **1894**, Nr. 45.

[9]) Zeitschr. f. klin. Med. **30**, Heft 3/4.

[10]) Ebenda **13**, 350, 1888.

[11]) Virchows Archiv **102**, 218, 1885.

[12]) Ebenda **144**, 1896.

[13]) Deutsche med. Wochenschr. **1900**, Nr. 43.

[14]) Zeitschr. f. klin. Med. **34**, Heft 5/6, 1898.

[15]) Ebenda **35**, 367, 1899.

Diese Untersuchungen kommen hier besonders in Betracht, nicht nur weil sie die oben ausgeführten physiologischen Grundlagen schufen, sondern auch wegen der Angaben über die normalen Werte der Kohlensäurespannung in der Alveolarluft, die doch zum mindesten ein relatives Maß der Kohlensäurespannung im Blute sind. Außerdem aber sind auch Bestimmungen an Menschen und Tieren mit sicherem Sauerstoffmangel ausgeführt und die dabei gefundenen Veränderungen zahlenmäßig festgelegt worden. Mit der von Haldane und Priestley[1]) angegebenen Methode fanden die beiden Autoren bei sich selbst am Ende der Exspiration Werte von 5,70 bis 6,39% für die CO_2 der Alveolarluft, Morawitz und Siebeck[2]) von 5,1 bis 5,96% einer Atmosphäre. Die Zahlen, die Porges, der mit der Pleschschen Methode arbeitete, angibt, sind nach der Ansicht der Autoren deshalb etwas höher als die Haldaneschen, weil nach dieser Methode ein Ausgleich zwischen der Kohlensäurespannung im venösen Blut und in der Alveolarluft erzielt werden soll. Sie schwanken zwischen $5^1/_2$ und 7%.

Alle Untersucher betonen die merkwürdige und unerklärliche Tatsache, daß zwar die bei verschiedenen Personen gefundenen Werte in ziemlich weiten Grenzen schwanken, daß jedoch bei ein und derselben Person der Individualwert streng festgehalten wird. Ja, Miß Fitzgerald[3]) fand sogar an den beiden Personen H. und P. bei einer Untersuchung nach 2 Jahren noch dieselben Werte vor. Auch der individuelle Unterschied war noch in derselben zahlenmäßigen Größe bestehen geblieben. Man hat vergeblich versucht, diese merkwürdige Tatsache zu erklären. Fitzgerald führt eine große Reihe von Untersuchungen an, die fast den Anschein erwecken, als ob bei Kindern die Kohlensäurespannung des Blutes geringer sei als bei Erwachsenen und in beiden Kategorien wiederum bei dem weiblichen Geschlecht geringer als bei dem männlichen. Da aber die maximalen und minimalen Werte in den 4 Tabellen kaum differieren, so ist es sehr wahrscheinlich, daß bei einer größeren Anzahl von Versuchen die Unterschiede, wenn vielleicht auch nicht verschwinden, so doch noch geringer werden. Außerdem erklärt dies gar nicht die individuellen Unterschiede bei erwachsenen Personen gleichen Alters und gleichen Geschlechts. Auch die von Fitzgerald und Porges beschriebene Tagesschwankung, die durch die Verdauung, d. h. die Salzsäureproduktion des Magens, hervorgerufen sein soll, kann hier nicht klärend wirken. Denn diese Unterschiede müßten bei einer größeren Reihe von Versuchen an denselben Personen, wie sie von Morawitz und Siebeck ausgeführt wurden, schließlich bei Berechnung des Durchschnittswertes auffallen. Es war demnach bei neuen Versuchen die Tatsache der individuell verschiedenen Werte als gegeben hinzunehmen und höchstens durch möglichst gleichmäßige Kost der Versuchsobjekte die

---

[1]) Journ. of Physiol. **32**.
[2]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. **97**, 212, 1909.
[3]) Journ. of Physiol. **37**.

Tagesschwankung als störender Faktor auszuschließen, was in den späteren Versuchen auch geschah.

Von den Tatsachen, die bei Sauerstoffmangel gefunden wurden, ist eine der wichtigsten die Erfahrung, die Haldane bereits in seiner ersten Veröffentlichung mit Priestley betont, daß nämlich eine Verminderung der Kohlensäurespannung der Alveolarluft erst eintritt, wenn die Inspirationsluft weniger als 13 % Sauerstoff enthält und gleichzeitig die Sauerstoffspannung in der Alveolarluft unter 8 % sinkt. Auch hierbei zeigten sich individuelle Verschiedenheiten, indem für eine andere Person der Grenzwert nicht 13, sondern 15 % betrug. Versucht man auszurechnen, welcher Atmosphärendruck dieselben Bedingungen schafft wie Luft mit 13 % Sauerstoff bei normalem Druck, so wird man auf 472 mm Hg oder etwa 4000 m Meereshöhe kommen. Dementsprechend fand auch Ward[1]) bei Bestimmung der Kohlensäurespannung in Zermatt (627 mm Hg) und auf dem Monte Rosa (444 mm Hg) die Kohlensäurespannung des Blutes in der Höhe auf 31,9 mm Quecksilber herabgesetzt gegenüber 34,9 und 35,6 im Tal. Da nun normalerweise das Hämoglobin des Blutes in der Lunge maximal mit Sauerstoff abgesättigt wird[2]), so war es nach diesen Versuchen naheliegend, anzunehmen, daß bereits eine Herabsetzung der Erythrocytenzahl auf die Hälfte, Sauerstoffmangel in der Ruhe verursachen könnte, d. h. daß bereits bei Anämien mit 40 bis 50 % Hämoglobin Sauerstoffmangel und deshalb Verminderung des Kohlensäurebindungsvermögens im Blute eintritt. Aber die Verhältnisse liegen nicht so einfach, sondern dem Organismus stehen außerdem noch eine Reihe von Kompensationsvorrichtungen zur Verfügung. Das beweisen schon die Versuche von Kraus[3]), der auch bei ziemlich schweren Fällen von menschlicher Anämie keine Änderung des Gaswechsels fand, ja sogar noch eine Steigerungsfähigkeit desselben konstatieren konnte. Später hatten dann Morawitz und Röhmer[4]) ebenso wie Douglas[5]) zwar festgestellt, daß die Färbekraft und das maximale Sauer-

[1]) Journ. of Physiol. **37**.
[2]) Bohr, Nagels Handb. d. Physiol. d. Menschen **1**, 83/84.
[3]) Bibl. med. D 1, **1897**, Heft 3.
[4]) Arch. f. klin. Med. **94**, 529.
[5]) Journ. of Physiol. **39**.

stoffbindungsvermögen des Blutes auch in pathologischen Fällen, insbesondere bei Anämien, parallel gehen. Aber zugleich machten Morawitz und Röhmer noch auf zwei wichtige Kompensationsvorrichtungen des Körpers aufmerksam; es war den Autoren, die das Blut der untersuchten Kranken mit Chlorose, perniziöser Anämie, posthämorrhagischer Anämie und Anämie bei schweren Krankheiten aus der Armvene entnahmen, aufgefallen, daß die Sauerstoffabsättigung dieses Blutes bedeutend geringer war als beim normalen Menschen. (Normalerweise 60 bis 75%, bei schweren Anämien oft 15 bis 50%.) Daraus konnte geschlossen werden, daß bei Anämien zuweilen eine gesteigerte prozentische Ausnützung des Sauerstoffs in den Capillaren stattfindet. Daneben sollte aber auch eine Strombeschleunigung des Blutes als eine, die erste an Bedeutung noch übertreffende Kompensationswirkung in gleicher Richtung wirken. Gestützt wurden diese Behauptungen noch durch die Tatsache, daß auch der Kohlensäuregehalt des Blutes bei den Anämien nicht unter die Norm sank, auch nicht bei einem Fall mit 20% Hglb. Da aber die Schlüsse aus dem Kohlensäuregehalt des Blutes, und noch dazu des venösen Blutes, nicht als ganz sicher angesehen werden konnten, so mußte von dieser Seite her die Beweiskette noch geschlossen werden. Nach den vorhergehenden Erörterungen über das Kohlensäurebindungsvermögen des Blutes als Indicator des Sauerstoffmangels war es daher von Interesse, diesen Wert für das arterielle Blut von anämischen Tieren zu bestimmen. Dies war die Aufgabe der folgenden Versuche.

Zunächst führte ich eine größere Reihe von Versuchen an normalen Kaninchen aus.

Zur Messung des Kohlensäurebindungsvermögens des Blutes verwendete ich die neue Methode von Morawitz, deren Ausführung und theoretische Begründung in der vorhergehenden Mitteilung gegeben ist[1]). Dabei war es möglich, die Kohlensäurespannung im arteriellen Blute direkt zu bestimmen, wodurch die Exaktheit der Ergebnisse selbstverständlich gesteigert wird. Die Tiere erhielten (mit Ausnahme des 2. Hungerversuches) 1 g Urethan pro Kilogramm Tier subcutan und darauf wurde ihnen das nötige Blut nach Einbinden einer Kanüle in die Carotis entnommen. Mit 3 ccm des auf Natr. oxalat aufgefangenen Blutes wurde die Bestimmuug nach Vorschrift aufgeführt. (Siehe Tabelle I.)

[1]) s. Morawitz und Walker, diese Zeitschr., **60**, 395, 1914.

Tabelle I.

Versuche mit normalem Blut.

Tier Nr.	Datum	Hglb. in % nach Sahli	CO_2 in % im arteriellen Blut (Schütteln in Luft mit 3,6 % CO_2) Einzelbestimmungen	Durchschnitt	Bemerkungen
1	15. III.	84	30,125 30,890 32,165 35,156	32,134	Minimum
	16. IV.	84	31,063 32,976	32,020	
2	26. III.	72	38,825 37,531	38,178	
	13. IV.	85	39,204 42,031	40,618	
3	24. IV. 20. V.	85 75	34,525 33,156 32,510 33,673	34,525 33,113	
9	21. V.	68	43,542 39,891 40,237 38,503	40,552	vgl. Tab. III 25. IV.
12	30. V.	75	38,375 37,215	37,795	
13	31. V.	75	36,807 35,974	36,391	
14	1. VI.	70	43,118 42,434	42,776	Maximum
11	31. V.		34,211 34,715	34,463	
Durchschnitt sämtl. Zahlen (Normalwert):				36,597	

Die hier gewonnenen Resultate zeigen zuerst wieder die merkwürdige Tatsache, daß bei verschiedenen Tieren ganz verschiedene Werte als normale anzusehen sind. So hat z. B. Nr. 1 bei 2 Versuchen, die durch eine Zeit von 4 Wochen getrennt sind, denselben Wert ergeben, der niedriger ist als der aller übrigen. Ebenso hielt Nr. 2 seinen hohen Wert mit derselben Konstanz fest. Daß es sich aber bei den Tieren mit niedrigem

Kohlensäurebindungsvermögen nicht etwa um kranke Individuen handelt, geht schon aus der Tatsache hervor, daß sie sich der mehrmaligen Blutentnahme und Narkose gegenüber ganz gleich verhalten haben, ja daß gerade das oben erwähnte Kaninchen Nr. 1 drei Blutentnahmen überlebte. Der Hglb.-Gehalt war stets ein normaler oder ließ nur auf eine leichte Stallanämie schließen, ohne daß ein deutlicher Zusammenhang zwischen seiner Höhe und der Größe des Kohlensäurebindungsvermögens zu konstatieren gewesen wäre. Hielten die Tiere doch selbst bei schwankendem Hglb.-Gehalt des Blutes denselben Alkalescenzwert fest (Nr. 2 und 3). Die von allen neueren Untersuchern gefundenen individuellen Schwankungen lassen sich also auch beim Kaninchen ebenso wie beim Menschen, und zwar mit der Morawitzschen Methode, im arteriellen Blute feststellen.

Tabelle II.

Versuche mit zentrifugiertem Blut.

Tier Nr.	Datum	Hglb. in % nach Sahli	CO_2 in % im arteriellen Blut (Schütteln in Luft mit 3,6% CO_2) Einzelbestimmungen	Durchschnitt
1	16. IV.	18	30,587 36,644	33,616
2	26. III.	15	38,053 37,116 37,360 38,503	37,758
	13. IV.	22	38,089 44,318	41,204
3	24. IV.	15	31,203 33,135 32,828 34,873	33,010
			Durchschnitt sämtlicher Zahlen	36,397
			Normalwert	36,597

Nach Bestimmung der normalen Werte mit der tonometrischen Methode schien es mir notwendig, zu untersuchen, wieweit man noch dieselben Werte erhält, wenn man künstlich durch Zentrifugieren von Normalblut sich eine Blutmischung

herstellt, deren Gehalt an roten Blutzellen etwa dem der anämischen Tiere entspricht. Denn da das Kohlensäurebindungsvermögen von Plasma und Blutzellen nicht genau das gleiche ist, war es möglich, daß sich bei Anämien andere Werte für das CO_2-Bindungsvermögen des Blutes finden könnten als normal, ganz unabhängig von irgendwelchen Reaktionsänderungen, einfach durch Verminderung der Blutzellen in der Volumeneinheit Blut beim anämischen Tier.

Nun sind allerdings bei einer CO_2-Spannung von etwa 30 mm die CO_2-Mengen, die von einem gleichen Volumen Plasma und Blutzellen gebunden werden, kaum verschieden. Ich verweise auf die Berechnung, die A. Loewy[1]) von diesen Dingen gibt. Immerhin schien es mir wichtig, zu untersuchen, ob etwa bereits eine Verschiebung des Verhältnisses Plasma : Blutzellen die Kohlensäurebindung wesentlich ändern kann, ganz unabhängig von einem anämischen Zustande.

Zu diesem Zwecke habe ich die Versuche der Tabelle II ausgeführt. Den Tieren 1 bis 3 wurde Blut entnommen und dieses so lange zentrifugiert, bis der Hämoglobingehalt der oberen Schichten nur noch 15 bis 22% nach Sahli betrug. Diese Blutproben wurden dann in der in der vorhergehenden Mitteilung beschriebenen Art analysiert. Die hier gefundenen Werte unterscheiden sich nicht nennenswert von normalen. Es stimmen auch nicht nur die Einzelwerte des zentrifugierten Blutes mit den normalen überein, sondern vor allem deckt sich auch die Durchschnittszahl für das zentrifugierte Blut von 36,397 genau mit der für das normale Blut von 36,597. Damit ist der Einwand entkräftet, daß anämisches Blut wesentlich höhere Werte bei unserer Bestimmung ergeben könnte, deshalb, weil nicht nur die Zahl der sauerstoff-, sondern auch der kohlensäurebindenden Elemente verändert sei. Denn es kommt auf die Menge der Erythrocyten nicht wesentlich an. Schließlich möchte ich auch bemerken, daß alle Tiere vor der Entnahme narkotisiert wurden und sich dabei völlig ruhig verhielten, also ein störender Einfluß von Muskelarbeit ausgeschaltet war.

Jetzt erst, nach Bestimmung der Grundwerte, konnte zur Untersuchung von anämischen Tieren übergegangen werden.

[1]) A. Loewy, Die Gase des Körpers. Oppenheimers Handb. d. Biochem. **4**, 1, S. 65.

In den nun folgenden Versuchen wurde zur Erzeugung der Anämie salzsaures Phenylhydrazin verwendet. Die Tiere erhielten allmählich steigende Dosen einer 1%igen Lösung subcutan, mit $^1/_2$ ccm beginnend, innerhalb 8 bis 10 Tagen auf 3 ccm täglich steigend, in welcher Zeit ihr Hämoglobingehalt dann auf Werte von 25 bis 29% nach Sahli gefallen war. Sollte er nunmehr noch weiter herabgesetzt werden, so mußten Dosen bis zu 5 ccm verwendet werden, womit dann wiederum innerhalb 5 bis 7 Tagen Werte von 15 bis 20% erreicht wurden. Bei der fortschreitenden Verschlechterung des Blutes zeigte dieses die bekannten, von Tallqvist[1]) beschriebenen Veränderungen. Die Tiere waren in dem Zustande der Anämie sehr schwach und matt, magerten auch ganz entschieden ab. In der Ruhe zeigten die Tiere mit 25 bis 29% Hämoglobin keine Veränderung der Atemfrequenz. Bei den Tieren mit 15 bis 20% wurde manchmal eine leichte Frequenzsteigerung der Atmung gesehen, allerdings nicht regelmäßig. Da die Blutentnahme wiederum in Urethan-Narkose geschah und die Tiere dabei keinerlei Abwehrbewegungen ausführten, so kann auch hier ein störender Einfluß der Muskelarbeit ausgeschlossen werden. Ebenso war die Ernährung der Tiere möglichst gleichmäßig (siehe Tabelle III und IV).

Wenn wir die Resultate der Tabelle III zuerst betrachten, so sehen wir, daß sowohl die Einzelwerte, wie vor allem die Durchschnittszahl von 36,983 innerhalb der Fehlergrenzen genau den Normalwerten der Tabelle I und II entspricht. Wichtig ist hier auch das Ergebnis bei Nr. 9; denn bei diesem Tiere wurde 4 Wochen nach der ersten Bestimmung eine zweite gemacht, nachdem es bereits wieder 68% Hglb. hatte, und nur eine unwesentliche Erhöhung des Kohlensäurebindungsvermögens gefunden. **Demnach kommen wir zu der Ansicht, daß bei anämischen Tieren mit 25 bis 29% Hglb. im Ruhezustand keine Regulationsstörung eingetreten ist, in dem Sinne, daß abnorme Säuren infolge Sauerstoffmangels an Stelle der Kohlensäure getreten sind.**

Anders dagegen liegen die Verhältnisse bei den in Tabelle IV aufgeführten Resultaten bei schweren Formen von Anämie mit

---

[1]) Tallqvist, Über experimentelle Blutgiftanämien. Helsingfors 1900.

weniger als 20% Hglb. Zwar hält auch hier Tier Nr. 4 mit 19% Hglb. den normalen Durchschnittswert von 36% Kohlensäure fest, aber das Kohlensäurebindungsvermögen der übrigen geht stets, und zwar teilweise auch ganz beträchtlich unter den Normalwert herunter. Sehr schön wird das durch das Ergebnis bei Nr. 7 illustriert. Dieses Tier, das 4 Wochen vorher mit 28% Hglb. ein Kohlensäurebindungsvermögen von 37,752 gezeigt hatte, ergibt mit 15% nur noch den Wert 34,406, also einen Unterschied von mehr als 3%. Dem entspricht dann auch die Tatsache, daß der Durchschnittswert der schweren Anämien mit 32,742 um $3^1/_2$ bis 4% unter dem Normalwert zurückbleibt. Zwischen den Tieren unter 20 und denen über 25% Hglb., bestand außerdem, worauf ich schon oben aufmerksam machte, der Unterschied, daß bei den ersteren häufig Dyspnoe, d. h. vermehrte Atemfrequenz, gesehen wurde.

Tabelle III.

Anämische Tiere mit 25 bis 29% Hglb.

Tier Nr.	Datum	Hglb. in % nach Sahli	CO_2 in % im arteriellen Blut (Schütteln in Luft mit 3,6% CO_2) Einzelbestimmungen	Durchschnitt
4	11. III.	29	32,766 35,782 36,463 34,733	34,936
5	12. III.	29	33,895 38,316 34,128 38,220	36,140
7	29. III.	28	39,260 39,501 34,874 37,373	37,752
9	25. IV.	25	37,378 38,002 40,953 40,087	39,130
			Durchschnitt sämtlicher Zahlen . .	36,983
			Normalwert	36,597

Tabelle IV.

Anämische Tiere mit 15 bis 20 % Hglb.

Tier Nr.	Datum	Hglb. in % nach Sahli	CO_2 in % im arteriellen Blut (Schütteln in Luft mit 3,6 % CO_2) Einzelbestimmungen	Durchschnitt
4	20. III.	19	37,496 35,837 34,493 36,648	36,119
6	22. III.	20	30,698 33,299 28,751 32,257	31,251
7	26. IV.	15	33,061 35,443 33,523 35,597	34,406
8	24. IV.	15	30,144 30,203 27,264 29,151	29,193
			Durchschnitt sämtlicher Zahlen . .	32,742
			Normalwert	36,597
			Unterschied	3,855

Wenn ich oben in den Tabellen 20 % Hglb. als den Grenzwert aufstellte, so ist nunmehr darauf hinzuweisen, daß hierin eine gewisse Willkür liegt; denn wie ja schon allein das Verhalten von Nr. 4 beweist, kann der Hämoglobinwert des Blutes, bis zu dem eine Veränderung des Kohlensäurebindungsvermögens in der Ruhe nicht eintritt, bei verschiedenen Tieren wieder verschieden hoch sein. Dem entspricht die von Haldane und Priestley gefundene Tatsache, daß auch beim Menschen im allgemeinen eine Einschränkung des Sauerstoffgehaltes der eingeatmeten Luft unter 13 % erst mit einer Verminderung der Kohlensäurespannung der Alveolarluft beantwortet wird, daß jedoch bei anderen Individuen die kritische Zahl bereits 15 % ist. Trotz dieses, also auch bei dem Kaninchen offenbar vorhandenen individuellen Faktors glaube ich doch, daß im allgemeinen die Grenze, bis zu der die Sauerstoffträger

vermindert werden können, ohne daß eine Störung der Sauerstoffversorgung des Körpers in der Ruhe eintritt und also das Blut mit abnormen intermediär gebildeten Säuren überladen wird, etwa erst bei 20% Hglb. liegt. Dies beweist vor allem die Durchschnittszahl.

Ein bedeutender Unterschied besteht also darin, wie wir nun sehen, ob man den Sauerstoff der eingeatmeten Luft einschränkt, oder ob man die Sauerstofftransporteure vermindert. Denn wie aus den mehrfach zitierten Angaben Haldanes hervorgeht, erhält man bereits bei einer Beschränkung der Sauerstoffzufuhr in einem Grade, daß der alveolare Sauerstoff auf 8%, d. h. also auf die Hälfte des Normalen fällt, einen Ausschlag. Will man dagegen den gleichen Effekt durch Anämisieren erhalten, so muß man die Zahl der roten Blutkörperchen auf etwa $^1/_4$ bis auf $^1/_5$ des Normalen herabsetzen. Und dieses ist verständlich, denn trotz Herabsetzung des Hglb.-Gehaltes des Blutes wird es dem Organismus mit normalen Kreislaufsorganen möglich sein, z. B. durch Vermehrung der in der Zeiteinheit durch die Lunge getriebenen Blutmassen, eine gleichgroße Menge von Sauerstoffträgern passieren zu lassen. Daneben kommt noch die vermehrte Ausnützung des Sauerstoffs im Blute Anämischer in Betracht. Eine Vermehrung der Atemfrequenz tritt, wie die Beobachtungen an den Tieren mit 25 bis 29% zeigen, nicht ein. Sie kann es auch nicht nach unseren Ergebnissen, da ja eine Vermehrung der Blutsäure, d. h. der das Atemzentrum reizenden Substanzen, nicht stattfindet. Man sieht Ruhedyspnoe also erst bei den Tieren der Tabelle IV.

Tabelle V.

Hungertiere.

Tier Nr.	Hungerzeit Stunden	CO_2 in % im arteriellen Blut (Schütteln in Luft mit 3,6% CO_2) Einzelbestimmungen	Durchschnitt	Bemerkungen
10	48	32,704 33,175 32,704 33,874	33,114	
11	$46^1/_2$	31,514 31,250	31,382	Normalversuch 34,463
Durchschnitt sämtlicher Zahlen			32,248	
Normalwert			36,597	

Nun war es aber aufgefallen, daß die Tiere mit fortschreitender Verschlechterung ihres Blutes nicht nur ruhiger, träger und schwächer wurden, sondern auch in ihrer Freßlust nachließen. Es war daher zu erwägen, ob nicht eine Hungeracidose bei der Beurteilung der Ver-

suche in Betracht käme. Die bereits früher von Geppert[1]) und Drouin[2]) ausgeführten Alkalescenzbestimmungen des Blutes im Hungerzustande haben keine oder doch nur eine ganz unbedeutende Herabsetzung ergeben. Andererseits aber hatte v. Noorden[3]) für den Hungerzustand eine starke Produktion saurer Verbindungen (Phosphorsäure, Schwefelsäure, Acetessigsäure, β-Oxybuttersäure) behauptet, und Mohr[4]) sowie Satta[5]) haben sogar beobachtet, daß diese Säureproduktion der Dauer und Intensität der Nahrungsentziehung parallel gehen. Dem entspricht auch die von Brugsch[6]) gefundene Vermehrung des Harnammoniaks, eine Angabe, die allerdings in teilweisem Widerspruch zu früheren Mitteilungen von Freund[7]) steht. Horodynski[8]) hat auch den Blutammoniakgehalt im Hungerzustand vermehrt gefunden. Auch diese letztere Mitteilung widerspricht den Angaben von Nencki, Pawlow und Zaleski[9]). Da also diese Verhältnisse noch nicht ganz geklärt zu sein schienen, andererseits aber als Fehlermöglichkeit bei der Deutung der Versuche in Betracht kamen, so machte ich mit der neuen Methode auch 2 Bestimmungen an Hungertieren. Es wurde zu diesem Zwecke ein normales Tier 48 Stunden ganz ohne Nahrungszufuhr, mit alleiniger Möglichkeit der Wasseraufnahme gehalten und bei ihm im Durchschnitt ein Kohlensäurebindungsvermögen von 33,114% festgestellt. Dieser Wert bleibt zwar unter der Normalzahl erheblich zurück, doch liegt er noch innerhalb der physiologischen Schwankung. Daher wurde einem zweiten normalen Tiere $4^1/_2$ ccm Blut, dieses Mal ohne Narkose, entnommen, und der Wert 34,463 festgestellt. Nach 5 Tagen Erholung hungerte dieses Tier bei Wasser $46^1/_2$ Stunden, und die nunmehr wiederum ohne Narkose entnommene Blutprobe ergab einen Wert von 31,382%, also eine Verminderung um 3,081%. Außerdem ist der Wert kleiner als der geringste der Normaltabelle. Hiernach ließ sich also übereinstimmend mit den Angaben der oben aufgeführten Autoren eine vermehrte Säureproduktion des Körpers im Hungerzustande feststellen. Aber dieses erklärt doch nicht den Unterschied der Werte von Tieren über und unter 20% Hglb., da ja auch die ersteren bereits eine geringere Nahrungsaufnahme als normal zeigten, ohne daß die bei ihnen gefundenen Werte für das Kohlensäurebindungsvermögen unter die Norm herabsanken. Andererseits aber fraß auch das anämische Tier Nr. 8 noch bis zum Schluß. Es handelte sich also niemals um einen totalen Hungerzustand, sondern höchstens um eine Unterernährung, die auch

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. **2**, 364, 1880.
[2]) l. c.
[3]) Lehrb. d. Pathol. d. Stoffw. S. 176.
[4]) Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **6**, 1, 1904.
[5]) v. Noorden, Sammlung klin. Abhandlungen **1903**, Heft 3/4.
[6]) Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **1**, 419, 1905.
[7]) Virchows Jahrb. **37**, 162, 1902.
[8]) Wiener klin. Rundschau **1901**, Nr. 5/6.
[9]) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **37**, 26, 1896.

stets nur wenige Tage dauerte. Es ist daher nicht wahrscheinlich, daß eine Hungeracidose in Betracht kommt, da das Herabgehen der Kohlensäurebindung des Blutes sich besonders bei den stark anämischen Tieren fand.

Unmöglich ist es auch, die Verminderung des Kohlensäurebindungsvermögens unter Ausschaltung des Faktors des Sauertoffmangels als eine einfache Funktion des Blutzellenzerfalles anzusehen, wie dies seinerzeit Meyer und Kraus wollten. Denn der Blutkörperchenzerfall dürfte doch bei den schwächeren Anämien ungefähr so groß sein als bei den stärkeren. Die Tatsache, daß nämlich bei fortschreitender Anämie größere Dosen von Phenylhydrazin gegeben werden mußten, ist nicht durch eine gesteigerte Produktion, sondern durch eine vermehrte Resistenz der Erythrocyten gegen das Gift zu erklären. Und wenn auch selbst die Möglichkeit des Entstehens von abnormen Säuren bei der Anämie wohl zugegeben werden kann, so ist es doch unverständlich, weshalb diese nicht verbrannt werden sollten, wenn nicht gleichzeitig Sauerstoffmangel besteht.

Demnach bleibt die Ansicht bestehen, daß bei schweren Anämien, infolge Sauerstoffmangels abnorme intermediäre Säuren im Körper kreisen, die das Atemzentrum reizen und das Kohlensäurebindungsvermögen des arteriellen Blutes herabsetzen. Dagegen ist es auffallend und von Wichtigkeit, daß diese Regulationsstörung, soweit der Ruhezustand in Frage kommt, erst bei sehr schweren Anämien mit so geringem Hämoglobingehalt auftritt, wie sie am Krankenbett selten zur Beobachtung kommen, und daß sie auch hier keineswegs bedeutend ist. Wir kommen also zu der Ansicht, daß bei den leichteren Anämien ein Sauerstoffmangel im Ruhezustand in der Regel nicht besteht, wahrscheinlich deshalb, weil die Herzaktion kompensierend eingreift. Der Begriff des Sauerstoffmangels bei menschlichen Anämien ist also demnach vorsichtig zu gebrauchen. Das freilich wird man annehmen dürfen, daß auch die Tiere mit 25 bis 29 % Hglb. auf geringe Arbeit nicht mit einer Erhöhung der Kohlensäure im Blute reagieren, wie dies normalerweise geschieht, sondern daß vielmehr hier mäßige Arbeit bereits Sauerstoffmangel verursacht und also denselben Effekt wie bei normalen Tieren exzessive Arbeit hervorbringt. Die regulatorische Reservekraft wird also auch bei diesen Anämien vermindert sein.

Meine experimentellen Beobachtungen stehen in guter Übereinstimmung mit denen von Fitzgerald[1]), die sich auf

[1]) Fitzgerald, Journ. of Pathol. u. Bact. **4**, 1910.

menschliche Anämie beziehen und mit einer ganz anderen Methode, nämlich der Haldaneschen Methode der Alveolarluftbestimmung gewonnen wurden. Fitzgerald fand selbst bei ziemlich schweren Anämien kein Herabgehen der alveolaren Kohlensäurespannung.

Zusammenfassung.

1. Bei der Bestimmung des Kohlensäurebindungsvermögens im arteriellen Blut von Kaninchen nach Morawitz findet man bei verschiedenen Bestimmungen an demselben Tiere konstante Werte, bei verschiedenen Tieren jedoch ergeben sich größere, ebenfalls konstante Unterschiede.

2. Zweitägiger totaler Hunger setzt das Kohlensäurebindungsvermögen herab, wohl infolge Hungeracidose.

3. Das arterielle Blut anämischer Tiere mit 25 bis 29 % Hglb. hat in der Ruhe normales Kohlensäurebindungsvermögen. Es besteht bei diesen Anämien sicher in der Ruhe kein Sauerstoffmangel.

4. Stark anämische Tiere dagegen, mit weniger als 20 % Hglb., zeigen geringen Sauerstoffmangel auch im Ruhezustand. Das kommt in einem herabgesetzten Kohlensäurebindungsvermögen des arteriellen Blutes zum Ausdruck.

Lebenslauf.

Ich, Richard Franz Ludwig Bieling, bin geboren am 3. September 1888 zu Gaualgesheim in Rheinhessen als der Sohn des Sanitätsrates Dr. Franz Bieling.

Nachdem ich Ostern 1907 nach neunjährigem Besuch das Großherzogliche Ostergymnasium zu Mainz mit dem Zeugnis der Reife verlassen hatte, wandte ich mich dem Studium der Medizin zu und hörte an den Universitäten Freiburg i. B., München, Berlin und Freiburg. Ostern 1910 bestand ich in München das medizinische Vorexamen und am 9. Dezember 1912 in Freiburg das medizinische Staatsexamen.